

## • 药剂与工艺 •

## 基于指纹图谱和网络药理学的温胆汤质量标志物 (Q-Marker) 预测

李娜<sup>1</sup>, 王岩<sup>1</sup>, 王长福<sup>1</sup>, 纪瑞锋<sup>1</sup>, 王诺<sup>2</sup>, 刘昌孝<sup>1,3\*</sup>, 何新<sup>1\*</sup>

1. 广东药科大学, 广东 广州 510006

2. 北京师范大学珠海校区人文与社会科学高等研究院 创新发展研究中心, 广东 珠海 519087

3. 天津药物研究院 释药技术与药代动力学国家重点实验室, 天津 300462

**摘要:** **目的** 基于指纹图谱、指标成分含量探索饮片-基准样品的量值传递关系, 采用网络药理学预测温胆汤潜在的质量标志物 (quality markers, Q-Marker)。 **方法** 采用 HPLC 建立温胆汤指纹图谱和指标成分含量测定检测方法, 应用网络药理学构建温胆汤“成分-靶点-通路”的网络, 对其潜在 Q-Marker 进行预测。 **结果** 温胆汤基准样品指纹图谱共标定 14 个共有峰, 并指出 6 个色谱峰, 相似度均 > 0.90; 温胆汤基准样品指标成分含量转移率分别为柚皮苷 15.61%~25.15%, 橙皮苷 5.45%~9.68%; 采用网络药理学初步预测温胆汤可能通过调节鞘脂代谢通路、内分泌抵抗、代谢途径等信号通路发挥理气化痰、和胃利胆的功效; 根据化合物、靶点及信号通路之间的连接度, 初步预测甘草苷、芸香柚皮苷、柚皮苷、橙皮苷、新橙皮苷、甘草酸是温胆汤潜在的 Q-Marker。 **结论** 采用指纹图谱、含量测定方法探索温胆汤基准样品量值传递关系, 结合网络药理学预测温胆汤治疗疾病的潜在 Q-Marker, 为温胆汤质量标准的建立及作用机制的研究提供参考。

**关键词:** 经典名方; 温胆汤; 指纹图谱; 网络药理学; 质量标志物; 量值传递; 甘草苷; 芸香柚皮苷; 柚皮苷; 橙皮苷; 新橙皮苷; 甘草酸; 理气化痰; 和胃利胆

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2023)19-6241-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.19.006

## Q-Markers prediction of Wendan Decoction based on fingerprint and network pharmacology

LI Na<sup>1</sup>, WANG Yan<sup>1</sup>, WANG Chang-fu<sup>1</sup>, JI Rui-feng<sup>1</sup>, WANG Nuo<sup>2</sup>, LIU Chang-xiao<sup>1,3</sup>, HE Xin<sup>1</sup>

1. Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China

2. Research Center for Innovation and Development Studies, Institute for Advanced Humanities and Social Sciences, Zhuhai Campus, Beijing Normal University, Zhuhai 519087, China

3. State Key Laboratory of Drug Release Technology and Pharmacokinetics, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300462, China

**Abstract: Objective** To explore the quality value transmitting relationship between decoction pieces and substance benchmarks based on the fingerprint and index component content. and predict the potential quality markers (Q-Marker) of Wendan Decoction (温胆汤, WDD) by network pharmacology. **Methods** HPLC was used to establish the fingerprint and the index components content determination detection methods of WDD. The network pharmacology was used to construct the “component-target-pathway” network relationship of WDD, and its potential Q-Markers were predicted. **Results** A total of 14 common peaks were calibrated by HPLC fingerprint of WDD. The reference substance identified six characteristic peaks, and the similarity was more than 0.90. The content transfer rate of the WDD benchmark samples were 15.61% to 25.15% for naringin and 5.45% to 9.68% for hesperidin. WDD may exert the effect of regulating qi, resolving phlegm and harmonizing stomach and increasing choleresis regulating sphingolipid signaling

收稿日期: 2023-04-19

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (82174209); 广东省中医药局科研项目 (20212125)

作者简介: 李娜, 硕士研究生, 从事中药分析及药效物质基础研究。E-mail: 2067417409@qq.com

\*通信作者: 刘昌孝, 教授, 博士生导师, 中国工程院院士, 从事药理学与药动学研究。E-mail: liuchangxiao@163.com

何新, 教授, 博士生导师, 从事中药药理与中药药动学研究。E-mail: hexintn@163.com

pathway, endocrine resistance, metabolic pathways and other signaling pathways predicted by network pharmacology. According to the connectivity between compounds, targets and signaling pathways, it was preliminarily predicted that liquiritin, narirutin, naringin, hesperidin, neohesperidin and glycyrrhizic acid were potential Q-Markers of WDD. **Conclusion** The characteristic map and the content of index components were introduced to explore the transfer relationship of the standard samples of WDD, and combined with network pharmacology to predict the potential Q-Marker in WDD, which provided a reference for the quality standard establishment and action mechanism research of WDD.

**Key words:** classical prescription; Wendan Decoction; fingerprint; network pharmacology; quality markers; quality value transmitting; liquiritin; narirutin; naringin; hesperidin; neohesperidin; glycyrrhizic acid; regulating *qi* and resolving phlegm; harmonizing stomach and increasing choleresis

经典名方作为中医药理论的载体、临床治病的主要工具, 历经千百年的传承发展与临床实践, 是中医药宝库的精华<sup>[1]</sup>。国家中医药管理局在 2018 年公布了《古代经典名方目录 (第一批)》, 温胆汤是其中之一<sup>[2-3]</sup>。温胆汤最早见于唐·孙思邈《备急千金要方》<sup>[4]</sup>, 由清半夏、竹茹、麸炒枳壳、陈皮、生姜、炒甘草组成, 具有理气化痰、和胃利胆之功, 主治胆郁痰扰症。现代研究发现, 温胆汤及其加减方治疗病证广泛, 在治疗神经系统疾病<sup>[5-7]</sup>、消化系统疾病<sup>[8]</sup>、呼吸系统疾病、内分泌系统疾病等均有良好疗效<sup>[9-11]</sup>。因中药复方成分的复杂性, 对其单一成分的研究不能代表其整体质量, 建立全面阐述复方特点的方法具有重大意义。

2016 年, 刘昌孝院士<sup>[12]</sup>首次提出了中药质量标志物 (quality markers, Q-Marker) 的新思路, Q-Marker 具有整体性、系统性和可量化的优势, 为中药质量标准整体性建立提供思路<sup>[13]</sup>; 中药指纹图谱能全面、定量地分析中药所包含的化学信息, 是复方研究的重要手段<sup>[14]</sup>; 网络药理学可通过对中药的活性成分、相关靶点等进行研究, 阐明药物治疗疾病的机制, 已成为研究中药复方的常用方法<sup>[15]</sup>。本研究依照《古代经典名方中药复方制剂物质基准的申报资料要求 (征求意见稿)》中的指导原则, 通过制备 16 批基准样品, 结合各指标成分的含量、转移率等指标建立温胆汤基准样品的质量评价方法, 阐明饮片-基准样品的量值传递关系, 拟定温胆汤基准样品的质量标准, 建立“成分-靶点-通路”关系图直观反映复方药物发挥药效的特点, 增加其临床应用的有效性 & 科学性, 为经典名方相关制剂的开发与研究提供参考。

## 1 仪器与材料

### 1.1 仪器

Agilent1260 Infinity II 型安捷伦高效液相色谱仪, 含 G711B 型四元泵、G7129A 型自动进样器、

G7114A PDA 型检测器、Openlab CDS 色谱数据处理工作站, 安捷伦科技 (中国) 有限公司; Shimadzu AY120 万分之一天平, 岛津企业管理有限公司; Quintix 125D-1CN 十万分之一电子分析天平, 北京赛多利斯仪器系统有限公司; SB-5200DTD 型超声波清洗仪、Scientz-10N/A 型冷冻干燥机, 宁芝新芝生物科技股份有限公司。

### 1.2 试药

对照品芸香柚皮苷, 批号 DST200519098, 质量分数  $\geq 98\%$ , 购自成都德思特生物技术有限公司; 对照品柚皮苷 (批号 110722-201815, 质量分数 91.7%)、橙皮苷 (批号 110721-202019, 质量分数 95.3%)、新橙皮苷 (批号 111857-201804, 质量分数 99.4%)、甘草苷 (批号 111610-201908, 质量分数 95.0%)、甘草酸铵 (批号 110731-201619, 质量分数 96.2%), 均购自中国食品药品检定研究院。

温胆汤由半夏、竹茹、枳壳、陈皮、生姜、甘草 6 味药组成, 其药材均购自主产区或道地产区。半夏、竹茹、枳壳、陈皮、生姜、甘草药材经广东药科大学纪瑞锋博士鉴定, 分别为天南星科半夏属植物半夏 *Pinellia ternata* (Thunb.) Breit. 的干燥块茎、禾本科刚竹属植物淡竹 *Phyllostachys nigra* (Lodd.) Munro var. *henonis* (Mitf.) Stapf ex Rendle 的茎秆的干燥中间层、芸香科柑橘属植物酸橙 *Citrus aurantium* L. 的干燥未成熟果实、芸香科柑橘属植物橘 *C. reticulata* Blanco 的干燥成熟果皮、姜科姜属植物姜 *Zingiber officinale* Rosc. 的新鲜根茎、豆科甘草属植物甘草 *Glycyrrhiza uralensis* Fisch. 的干燥根和根茎。本实验前期已按照《中国药典》2020 年版标准对各单味药材进行检测, 均符合要求。按照《中国药典》2020 年版标准、《上海市炮制标准》2018 年版及文献考证对温胆汤中各药材进行炮制并检测, 均符合相关规定。利用随机数表法对 6 味饮片的不同批次进行随机整合, 具体分组见表 1。

表 1 温胆汤基准样品对应饮片批次

Table 1 Batches of decoction pieces of benchmark samples of Wendan Decoction

| 基准样<br>品编号 | 组方药材批号 |        |        |        |        |        |
|------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
|            | 清半夏    | 竹茹     | 麸炒枳壳   | 陈皮     | 生姜     | 炒甘草    |
| S1         | 201702 | 203201 | 206110 | 200406 | 207102 | 205304 |
| S2         | 201604 | 203105 | 206112 | 200403 | 207201 | 205101 |
| S3         | 201503 | 203202 | 206201 | 200104 | 207302 | 205102 |
| S4         | 201401 | 203102 | 206111 | 200301 | 207205 | 205201 |
| S5         | 201601 | 203203 | 206204 | 200305 | 207204 | 205301 |
| S6         | 201502 | 203104 | 206115 | 200105 | 207203 | 205202 |
| S7         | 201405 | 203205 | 206203 | 200103 | 207304 | 205303 |
| S8         | 201403 | 203303 | 206114 | 200405 | 207303 | 205104 |
| S9         | 201603 | 203302 | 206101 | 200202 | 207104 | 205205 |
| S10        | 201501 | 203204 | 206202 | 200502 | 207103 | 205203 |
| S11        | 201505 | 203301 | 206108 | 200404 | 207202 | 205103 |
| S12        | 201605 | 203106 | 206104 | 200101 | 207105 | 205302 |
| S13        | 201504 | 203103 | 206113 | 200102 | 207301 | 205306 |
| S14        | 201402 | 203304 | 206102 | 200302 | 207101 | 205204 |
| S15        | 201404 | 203305 | 206107 | 200402 | 207106 | 205305 |
| S16        | 201703 | 203101 | 206205 | 200401 | 207305 | 205307 |

### 1.3 试剂

水,广州屈臣氏食品饮料有限公司;甲醇、乙腈、磷酸,色谱纯,赛默飞世尔科技(中国)有限公司。

## 2 方法与结果

### 2.1 温胆汤基准样品的制备

根据处方考证称取清半夏 27.6 g、竹茹 27.6 g、麸炒枳壳 27.6 g、陈皮 41.4 g、生姜 55.2 g、炒甘草 13.8 g,粉碎,过 4~10 目筛,加 1600 mL 纯化水浸泡 45 min,加盖武火煎煮,600 目滤布趁热滤过至药液 400 mL,将滤液放至室温后置于样品盘中,−20 ℃冰箱预冷 12 h 后,置于冷冻干燥机冷冻干燥 30 h(冻干温度−60 ℃,真空度 80 Pa)。即得温胆汤基准样品冻干粉。

### 2.2 温胆汤基准样品的指纹图谱研究

**2.2.1 色谱条件** Dikma Platisil 色谱柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相为乙腈-0.05%磷酸水溶液,梯度洗脱:0~25 min, 17%乙腈;25~27 min, 17%~21%乙腈;27~35 min, 21%乙腈;35~37 min, 21%~26%乙腈;37~43 min, 26%乙腈;43~53 min, 26%~48%乙腈;53~60 min, 48%乙腈;体积流量为 1.0 mL/min;检测波长为 238 nm;柱温为 25 ℃;进样量为 10 μL。

**2.2.2 对照品溶液的制备** 取柚皮苷、新橙皮苷、橙皮苷、芸香柚皮苷对照品适量,精密称定,加甲醇制得质量浓度分别为 80、80、40、20 μg/mL 的混合对照品溶液;取甘草苷、甘草酸铵对照品适量,精密称定,加 70%乙醇制得质量浓度分别为 20 μg/mL 和 0.2 mg/mL 的混合对照品溶液,即得。

**2.2.3 供试品溶液的制备** 取温胆汤基准样品冻干粉约 0.5 g,精密称定,置具塞锥形瓶中,精密加入水 10 mL,称定质量,超声处理(功率 250 W,频率 40 kHz)10 min 使溶解,放冷,再称定质量,用水补足减失的质量,摇匀,滤过。精密量取续滤液 1 mL,置 10 mL 量瓶中,加甲醇至刻度,摇匀,过 0.22 μm 微孔滤膜,取续滤液即得供试品溶液。

**2.2.4 精密度考察** 取温胆汤基准样品冻干粉(S14)适量,按照“2.2.3”项下方法制备供试品溶液,连续进样 6 次,按照“2.2.1”项下色谱条件进行测定,记录色谱图。以 6 号色谱峰(柚皮苷)为参照峰,计算共有峰相对保留时间和相对峰面积。结果表明共有峰相对保留时间、相对峰面积的 RSD 均低于 2.39%,表明仪器精密度良好。

**2.2.5 重复性考察** 取温胆汤基准样品冻干粉(S14)适量,按照“2.2.3”项下方法制备供试品溶液,平行制备 6 份,按照“2.2.1”项下色谱条件进行测定,记录色谱图。以 6 号色谱峰(柚皮苷)为参照峰,计算共有峰相对保留时间和相对峰面积。结果表明共有峰相对保留时间、相对峰面积的 RSD 均低于 2.12%,说明本法重复性良好,可用于温胆汤指纹图谱的检测。

**2.2.6 稳定性考察** 取温胆汤基准样品冻干粉(S14)适量,按照“2.2.3”项下方法制备供试品溶液,分别在制备后 0、4、8、12、8、24 h 进样,按照“2.2.1”项下色谱条件进行测定,记录色谱图。以 6 号色谱峰(柚皮苷)为参照峰,计算共有峰相对保留时间和相对峰面积。结果表明共有峰相对保留时间、相对峰面积的 RSD 均低于 3.38%,说明供试品溶液在 24 h 内稳定。

**2.2.7 温胆汤基准样品指纹图谱的建立及相似度评价** 取 16 批温胆汤基准样品(S1~S16),按“2.2.3”项下方法制备供试品溶液,按“2.2.1”项下色谱条件进行测定,记录色谱图。将得到的 S1~S16 图谱导入国家药典委员会《中药色谱指纹图谱相似度评价系统》(2012 版)进行分析,得 16 批温胆汤基准样品指纹图谱见图 1。以 S1 图谱作为参照,采用中

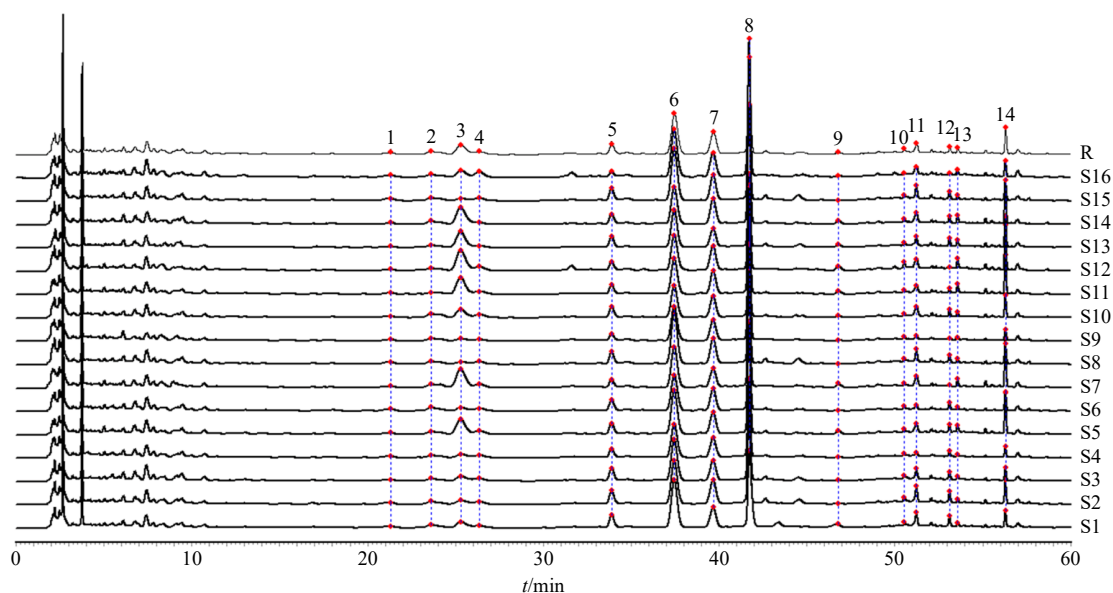


图 1 16 批温胆汤基准样品指纹图谱

Fig. 1 Characteristic map of 16 batches of Wendan Decoction benchmark samples

位数法, 进行多点校正和色谱峰匹配, 生成对照指纹图谱 (R), 结果见图 1。根据所检测的图谱, 选择稳定性好、吸收较强、特征明显的色谱峰作为共有峰进行标定, 确定 14 个共有峰。选择保留时间适中、分离度较好的 6 号峰 (柚皮苷) 作为参照峰。与对照图谱相比, 16 批基准样品 (S1~S16) 指纹图谱与对照图谱的相似度分别为 0.988、0.990、0.966、0.994、0.995、0.994、0.991、0.978、0.985、0.967、0.971、0.985、0.984、0.990、0.987、0.985,

均 > 0.9。结果表明温胆汤基准样品不同产地、不同批次供试品的主成分差异较小。

**2.2.8 温胆汤基准样品共有峰的归属和指认** 按“2.2.3”项下方法分别制备单味饮片供试品溶液、缺单味饮片供试品溶液、温胆汤基准样品供试品溶液, 按“2.2.1”项下色谱条件进行测定, 记录色谱图。将温胆汤基准样品与单味药、缺单味药供试品及各对照品进行对比, 对温胆汤基准样品色谱峰进行归属, 结果见图 2、3, 结果显示, 明确除清半夏、生

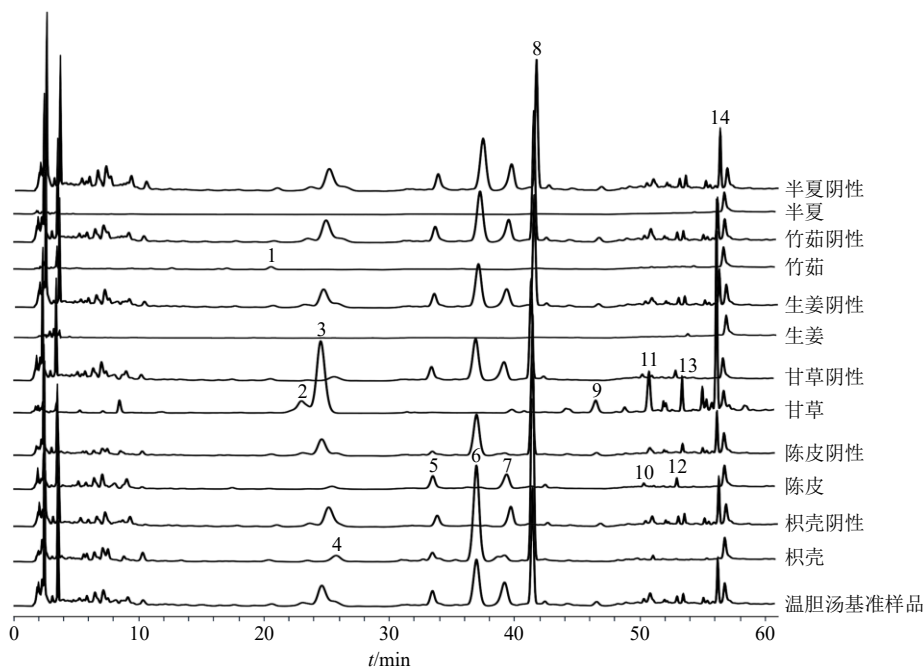


图 2 温胆汤基准样品与单味药对照图谱

Fig. 2 Comparison map of benchmark samples of Wendan Decoction benchmark samples with decoction pieces

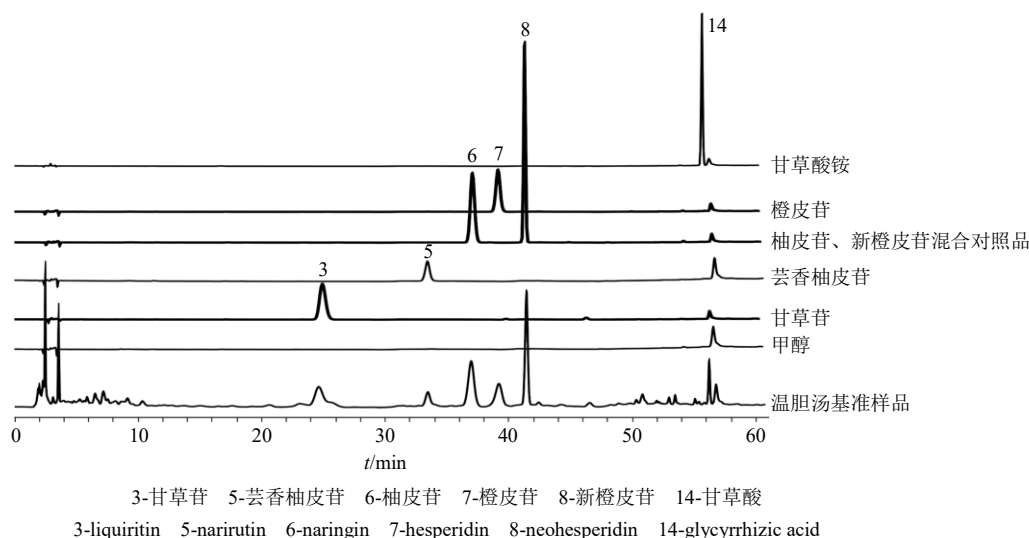


图 3 温胆汤基准样品与对照品对照图谱

Fig. 3 Comparison map of benchmark samples of Wendan Decoction benchmark samples with reference standards

姜外其余药味在全方指纹图谱中特征峰的归属，共归属 14 个峰，经对照品指认 6 个特征峰信息，分别为甘草苷、芸香柚皮苷、柚皮苷、橙皮苷、新橙皮苷、甘草酸。其中，1 号峰来自竹茹，4、5、7、10、12 号峰来自陈皮，4~8 号峰来自枳壳，其中 4、5、7 号峰为陈皮、枳壳共有峰，2、3、9、11、13、14 号峰来自甘草。

### 2.3 温胆汤基准样品指标成分含量测定研究

**2.3.1 色谱条件** Dikma Platisil 色谱柱 (250 mm × 4.6 mm, 5 μm); 流动相为乙腈-0.05%磷酸水溶液 (18:82); 检测波长 283 nm; 柱温 25 °C; 体积流量 1.0 mL/min; 进样体积 10 μL。

**2.3.2 对照品溶液的制备** 取柚皮苷、橙皮苷对照

品适量，精密称定，加甲醇制得质量浓度分别为 80、40 μg/mL 的混合对照品溶液，即得。

**2.3.3 供试品溶液的制备** 取温胆汤基准样品冻干粉约 0.5 g，精密称定，置具塞锥形瓶中，精密加入水 10 mL，称定质量，超声处理 (功率 250 W，频率 40 kHz) 10 min 使溶解，放冷，再称定质量，用水补足减失的质量，摇匀，滤过。精密量取续滤液 1 mL，置 10 mL 量瓶中，加甲醇稀释至刻度，摇匀，过 0.22 μm 微孔滤膜，取续滤液即得供试品溶液。

**2.3.4 系统适用性实验** 取温胆汤基准样品冻干粉适量，按照“2.3.3”项下方法制备供试品溶液，连续进样 6 次，按照“2.3.1”项下色谱条件进行测定，记录色谱图 (图 4)。结果显示柚皮苷、橙皮苷在阴

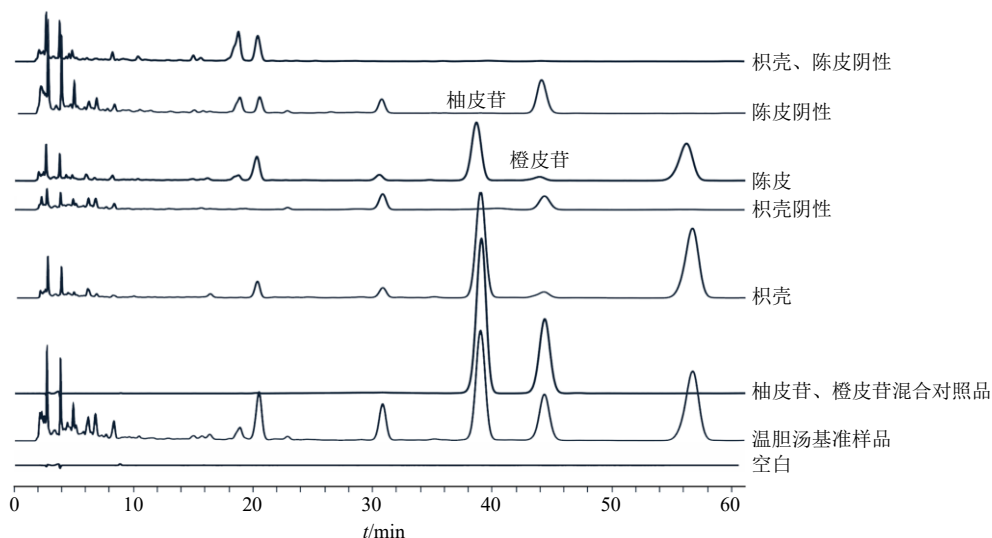


图 4 基准样品含量测定色谱图

Fig. 4 Chromatogram for content determination of benchmark samples

性下无干扰,表明方法专属性良好。

**2.3.5 线性范围考察** 取不同质量浓度的柚皮苷、橙皮苷对照品溶液,按“2.3.1”项下色谱条件进行分析,以进样量为横坐标( $X$ ),峰面积积分值为纵坐标( $Y$ ),绘制标准曲线,并计算回归方程,结果分别为柚皮苷  $Y=2\,486.6X$  ( $R^2=0.999\,6$ ),橙皮苷  $Y=2\,116.3X$  ( $R^2=0.999\,6$ ),表明柚皮苷在  $0.20\sim 3.19\,\mu\text{g}$ ,橙皮苷在  $0.10\sim 1.60\,\mu\text{g}$  线性关系良好。

**2.3.6 精密度考察** 取柚皮苷、橙皮苷混合对照品溶液,按“2.3.1”项下色谱条件,重复进样 6 次,记录峰面积,并计算 RSD 值,结果分别为 0.17% 和 0.16%,表明仪器精密度良好。

**2.3.7 稳定性考察** 取温胆汤基准样品冻干粉(S15)适量,按照“2.3.3”项下方法制备供试品溶液,制备后放置 0、2、4、8、12、24 h 后,按照“2.3.1”项下色谱条件进行测定,记录色谱峰面积,计算 2 种成分峰面积的 RSD 值,结果 RSD 分别为 2.44% 和 2.11%,表明温胆汤基准样品供试品溶液在 24 h 内稳定。

**2.3.8 重复性考察** 取温胆汤基准样品冻干粉(S15)适量,按照“2.3.3”项下方法制备供试品溶液,平行制备 6 份,按照“2.3.1”项下色谱条件测定峰面积,计算 2 种成分质量分数的 RSD 值,结果 RSD 分别为 0.77% 和 0.62%,表明该方法重复性良好。

**2.3.9 加样回收率考察** 取与重复性同一批次(S15)的冻干粉约 0.25 g,精密称定,按照供试品中各成分含量约 1:1,加入柚皮苷、橙皮苷的对照品溶液,按“2.3.3”项下方法平行制备 6 份供试品溶液,按照“2.3.1”项下色谱条件进行测定,记录峰面积并计算加样回收率,结果柚皮苷、橙皮苷的平均加样回收率分别为 101.32% 和 102.88%,RSD 分别为 0.60% 和 0.85%,表明该方法准确度良好。

**2.3.10 温胆汤基准样品指标成分含量测定及其量值传递研究** 按“2.3.3”项下方法制备基准样品供试品溶液,按“2.3.1”项下色谱条件,以柚皮苷、橙皮苷作为对照品溶液,测定 16 批基准样品中指标成分的含量。按照《中国药典》2020 年版一部对枳壳、陈皮含量测定进行检测。结果见表 2,基准样品中柚皮苷质量分数的平均值为  $(1.29\pm 0.23)\%$ ,橙皮苷质量分数的平均值为  $(0.71\pm 0.09)\%$ 。

分析饮片-基准样品中柚皮苷、橙皮苷的含量传递关系,转移率= $wm/WM$ ,其中  $w$  表示基准样品中指标成分的质量分数, $m$  表示基准样品质量, $W$  表

表 2 温胆汤饮片-基准样品指标成分转移率

Table 2 Transformation rete of Wendan Decoction decoction pieces-benchmark samples index components

| 基准样<br>品批号 | 柚皮苷/% |      |       | 橙皮苷/% |      |      |
|------------|-------|------|-------|-------|------|------|
|            | 饮片    | 基准样品 | 转移率   | 饮片    | 基准样品 | 转移率  |
| S1         | 5.81  | 1.23 | 15.61 | 3.37  | 0.65 | 9.68 |
| S2         | 5.35  | 1.47 | 21.26 | 4.88  | 0.64 | 7.16 |
| S3         | 4.45  | 1.32 | 19.83 | 5.21  | 0.77 | 6.68 |
| S4         | 5.55  | 1.34 | 17.69 | 5.55  | 0.67 | 6.36 |
| S5         | 4.04  | 1.17 | 20.35 | 5.18  | 0.69 | 6.37 |
| S6         | 4.92  | 1.20 | 21.53 | 4.30  | 0.61 | 8.75 |
| S7         | 4.44  | 1.11 | 20.08 | 6.72  | 0.65 | 5.45 |
| S8         | 5.55  | 1.25 | 18.54 | 3.87  | 0.61 | 9.19 |
| S9         | 6.32  | 1.96 | 20.65 | 5.27  | 0.90 | 7.89 |
| S10        | 4.34  | 1.44 | 25.15 | 4.98  | 0.87 | 9.10 |
| S11        | 5.04  | 1.12 | 17.13 | 4.11  | 0.66 | 8.41 |
| S12        | 4.78  | 0.98 | 16.32 | 5.78  | 0.64 | 6.16 |
| S13        | 5.31  | 1.12 | 16.99 | 5.27  | 0.67 | 7.18 |
| S14        | 6.40  | 1.58 | 18.56 | 4.97  | 0.84 | 8.88 |
| S15        | 4.61  | 1.14 | 20.47 | 6.43  | 0.72 | 6.26 |
| S16        | 4.16  | 1.22 | 20.65 | 4.57  | 0.82 | 8.37 |

示饮片中指标成分的质量分数, $M$ 表示饮片投料量。各批次温胆汤基准样品与对应的单味中药批次指标成分的质量分数及转移率见表 2。多批次柚皮苷的质量分数从饮片到基准样品的转移率均值为  $(19.43\pm 2.22)\%$ ,橙皮苷的平均转移率为  $(7.62\pm 1.28)\%$ 。

## 2.4 温胆汤网络药理学预测分析

**2.4.1 活性成分筛选** 选择指纹图谱指认的甘草苷、芸香柚皮苷、柚皮苷、橙皮苷、新橙皮苷、甘草酸 6 个活性成分为候选化合物。通过检索 PubChem 数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)得到其简化分子线性输入规范(simplified molecular input line entry system, SMILES),并将 SMILES 导入 Swiss Target Prediction 数据库(<http://www.swiss-targetprediction.ch/>)预测分析相应的靶点,去除重复靶点,共得到与 6 个化合物相关的 59 个作用靶点。

**2.4.2 蛋白-蛋白相互作用 (protein-protein interaction, PPI) 网络构建** 将筛选得到的 59 个靶点导入 String 数据库(<https://cn.string-db.org/>)构建 PPI 网络,选择物种为“Homo sapiens”,蛋白交互评分值“high confidence>0.4”,并隐藏无联系的节点以及只有 2 个联系的节点,将 String 数据库的分析结果以 TSV 文本格式导入 Cytoscape 3.9.0 软件

中, 并利用“Network Analyzer”功能对分析结果进行拓扑属性分析, 选取度值 (degree) 均大于等于中位数 4 的靶点作为关键靶点, 经筛选得到 25 个关

键靶点, 结果见表 3。将筛选得到的 25 个关键靶点导入 Cytoscape 3.9.0 软件构建 PPI 网络图, 结果见图 5。

表 3 靶点网络的拓扑学性质

Table 3 Topological properties of target network

| 靶点              | 名称                                                                | 度值 |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------|----|
| ESR1            | 雌激素受体 $\alpha$ (estrogen receptor $\alpha$ )                      | 19 |
| HRAS            | 转化蛋白 p21/H-Ras-1 (transforming protein p21/H-Ras-1)               | 13 |
| ABCB1           | P-糖蛋白 (P-glycoprotein 1)                                          | 9  |
| ABCG2           | ATP 结合盒家族 G 蛋白 2 (ATP-binding cassette sub-family G member 2)     | 9  |
| SLC29A1         | 溶质载体家族 29 成员 1 (equilibrative nucleoside transporter 1)           | 9  |
| AR              | 雄激素受体 (androgen receptor)                                         | 9  |
| CYP19A1         | 细胞色素 P45019A1 酶 (cytochrome P450 19A1)                            | 9  |
| CYP1B1          | 细胞色素 P450 1B1 (cytochrome P450 1B1)                               | 8  |
| SRD5A1          | 5 $\alpha$ -1 型还原酶 (steroid 5 $\alpha$ -1 reductase)              | 8  |
| HSD17 $\beta$ 1 | 17 $\beta$ -羟类固醇脱氢酶 (estradiol 17 $\beta$ -dehydrogenase 1)       | 8  |
| SHBG            | 血清性激素结合球蛋白 (testis-specific androgen-binding protein)             | 7  |
| BCL2L1          | 细胞凋亡调节因子 Bcl-X (apoptosis regulator Bcl-X)                        | 7  |
| ESR2            | 雌激素受体 $\beta$ (estrogen receptor $\beta$ )                        | 7  |
| ADORA1          | 腺苷受体 A1 (adenosine A1 receptor)                                   | 6  |
| ABCC1           | 多药耐药相关蛋白 2 (multidrug resistance-associated protein 1)            | 5  |
| CA1             | 碳酸酐酶 I (carbonic anhydrase I)                                     | 5  |
| PARP1           | 聚二磷酸腺苷核糖聚合酶 1 (poly [ADP-ribose] polymerase-1)                    | 5  |
| TERT            | 端粒酶逆转录酶 (telomerase reverse transcriptase)                        | 5  |
| HSD11B1         | 11 $\beta$ -羟基类固醇脱氢酶 (11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase 1) | 5  |
| SLC28A3         | 溶质载体家族 28 成员 3 (solute carrier family 28 member 3)                | 4  |
| ADORA2A         | 腺苷 A2A 受体 (adenosine A2a receptor)                                | 4  |
| CA2             | 碳酸酐酶 II (carbonic anhydrase II)                                   | 4  |
| CA3             | 碳酸酐酶 III (carbonic anhydrase III)                                 | 4  |
| CA13            | 碳酸酐酶 XIII (carbonic anhydrase XIII)                               | 4  |
| CA7             | 碳酸酐酶 VII (carbonic anhydrase VII)                                 | 4  |

**2.4.3 基因本体 (gene ontology, GO) 功能富集分析** 和京都基因和基因组百科全书 (Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG) 通路富集分析 将筛选得到的 25 个关键靶点导入 DAVID 数据库 (<https://david.ncifcrf.gov/>) 进行 GO 功能富集分析和 KEGG 功能富集分析, GO 功能分析选取  $P \leq 0.01$ , KEGG 通路分析选取  $P \leq 0.05$ , 具有统计学意义。GO 功能富集分析可以用于描述基因靶点在生物过程 (biological process, BP)、细胞组分 (cell component, CC) 和分子功能 (molecular function, MF) 3 大层面上的功能。在 GO 富集中, 共得到 57 个条目, 其中 BP 占 30 个条目, CC 占 6 个条目, MF 占 21 个

条目, 筛选 BP 和 MF 中的前 10 个条目以及 CC 中的所有条目并利用微生信 (<http://www.bioinformatics.com.cn/>) 进行绘制, GO 分析图见图 6。

KEGG 分析可以对蛋白靶点交互网络在各种细胞活动中起的作用做出预测, 找出关键蛋白靶点及其所在的作用通路。KEGG 富集分析中, 共收集到 12 条主要通路, 将 12 条通路利用微生信进行绘制, KEGG 分析图见图 7。富集到的通路主要涉及鞘脂信号通路 (sphingolipid signaling pathway)、内分泌抵抗通路 (endocrine resistance)、代谢途径通路 (metabolic pathways)、氮代谢通路 (nitrogen metabolism)、类胆固醇生物激素合成通路 (steroid



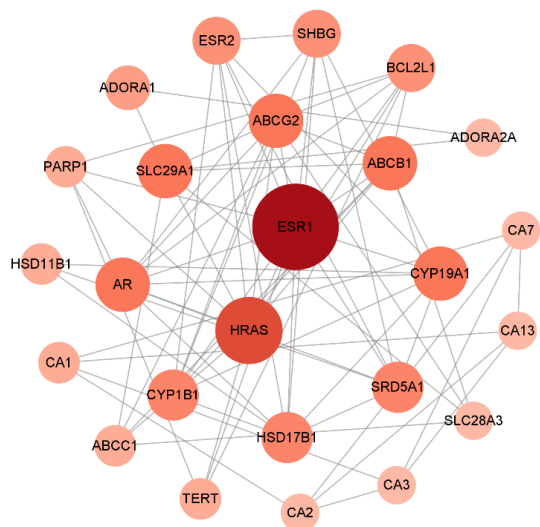


图 5 25 个靶蛋白的 PPI 网络图

Fig. 5 PPI network diagram of 25 target proteins

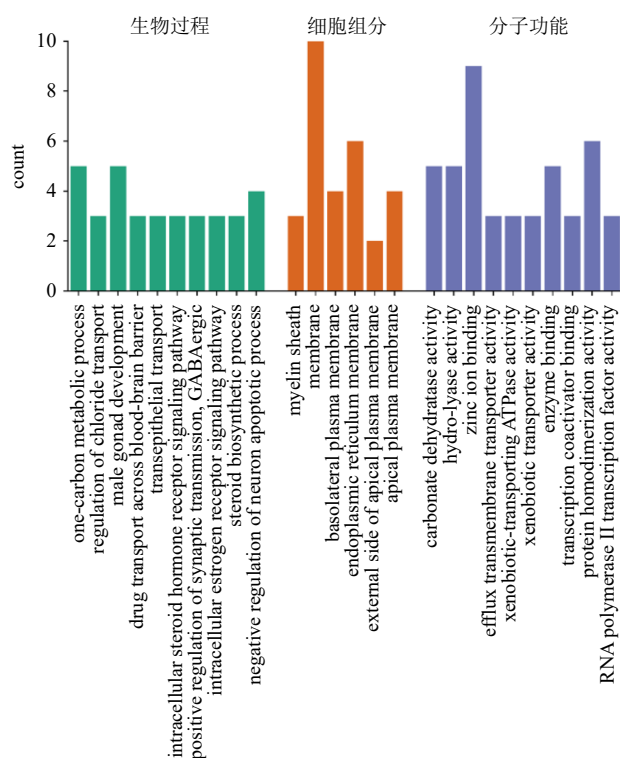


图 6 温胆汤 GO 富集分析

Fig. 6 GO enrichment analysis of Wendan Decoction

hormone biosynthesis)、化学致癌-受体激活通路 (chemical carcinogenesis-receptor activation)、ABC 转运蛋白通路 (ABC transporters)、卵巢胆固醇生成通路 (ovarian steroidogenesis)、癌症信号通路 (pathways in cancer)、催乳素信号通路 (prolactin signaling pathway)、胆汁分泌通路 (bile secretion)。

**2.4.4 成分-靶点-网络的构建** 将筛选得到的 6 个活性成分、25 个关键靶点和 12 条通路导入 Cytoscape

3.9.0 软件, 并根据化合物、靶点以及信号通路之间的连接度, 构建温胆汤的“成分-靶点-通路”可视化网络图, 结果见图 8。表明温胆汤是作用于多个靶点、多个通路发挥作用。

**2.4.5 网络药理学整合分析** 温胆汤主治胆郁痰扰症, 现代临床上广泛应用于神经、心血管、内分泌等多个系统疾病, 且取得了较好的疗效<sup>[16]</sup>。GO 富集分析中显示, 温胆汤对神经元凋亡过程的负调节、

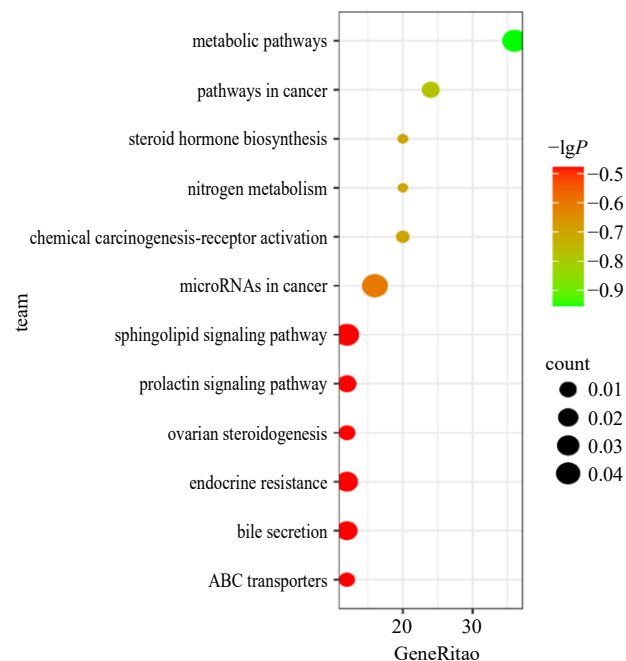


图 7 KEGG 通路富集分析结果

Fig. 7 KEGG enrichment pathway analysis result

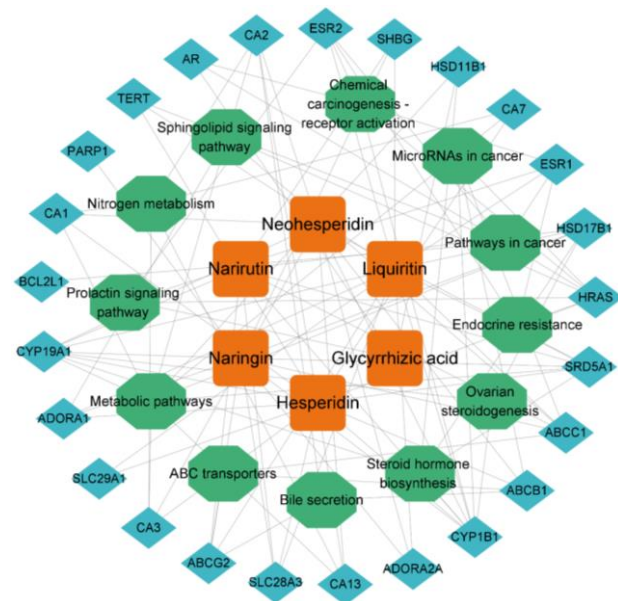


图 8 温胆汤“成分-靶点-通路”网络图

Fig. 8 “Ingredient-target-pathway” network diagram of Wendan Decoction



突触传递的正向调节、髓鞘的反应过程,作用于基底外侧质膜、内质网膜区域等途径具有广泛调节作用。KEGG 富集分析中显示,温胆汤主要涉及鞘脂信号通路、内分泌信号通路、代谢途径信号通路等。

鞘脂信号通路是与精神系统类疾病、心血管疾病息息相关<sup>[17]</sup>。鞘磷脂及神经酰胺是神经鞘脂代谢通路的中心分子,在细胞存活、增殖、分化、凋亡等多个重要的生理过程中发挥重要作用<sup>[18-19]</sup>。现有研究表明,可上调慢性压迫性损伤模型、慢性可应激模型中鞘磷脂水平达到改善精神系统疾病的作用<sup>[20-22]</sup>;调控神经酰胺水平可缓解解毒症急性脑损伤和长期认知障碍<sup>[23]</sup>。该通路调控的 HRAS 的下游通路如丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK)、磷脂酰肌醇 3 激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) 与精神分裂症密切相关<sup>[24]</sup>,已有研究证实温胆汤可下调 PI3K、Akt 达到治疗精神分裂症的效果<sup>[25]</sup>。此外,可通过降低神经鞘磷脂水平,有效抑制炎症刺激下核因子- $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 的激活,而 NF- $\kappa$ B 是心血管疾病的关键调控因子<sup>[26]</sup>。

类固醇生物激素合成通路、卵巢胆固醇生成通路、催乳素信号通路、胆汁分泌通路、内分泌抵抗通路等与内分泌机制紊乱相关<sup>[27-29]</sup>。中医认为“肥人多痰”,痰湿是肥胖等代谢性疾病的主要病理改变,温胆汤加减方已被广泛运用于此类疾病的防治<sup>[30]</sup>。代谢途径信号通路调控的细胞色素 P4501B1 可增强血管内皮促血管新生因子产生,已有研究表明细胞色素 P4501B1 基因敲除对血管生成素 I 上调可能在肥胖发生过程中稳定血管内皮细胞,抑制血管新生活性,从而抑制脂肪组织扩展<sup>[31]</sup>。

现有研究表明,指纹图谱指认的温胆汤中甘草苷、芸香柚皮苷、柚皮苷、橙皮苷、新橙皮苷、甘草酸 6 种化学成分均可以原型形式入血,对原型成分进行非房室模型拟合分析发现在 15 min 左右达到峰浓度 ( $C_{\max}$ ) 后血药浓度迅速下降,表明黄酮类化合物口服后易被快速吸收代谢<sup>[32-33]</sup>。甘草苷药-时曲线下面积 ( $AUC_{0-\infty}$ ) 为 331.00 ng/(mL·h),  $C_{\max}$  为 149.62 ng/mL, 半衰期 ( $t_{1/2}$ ) 为 5.08 h; 芸香柚皮苷  $AUC_{0-\infty}$  为 83.79 ng/(mL·h),  $C_{\max}$  为 83.35 ng/mL,  $t_{1/2}$  为 0.78 h; 柚皮苷  $AUC_{0-\infty}$  为 458.03 ng/(mL·h),  $C_{\max}$  为 449.64 ng/mL,  $t_{1/2}$  为 2.86 h; 橙皮苷  $AUC_{0-\infty}$  为 200.43 ng/(mL·h),  $C_{\max}$  为 166.68 ng/mL,  $t_{1/2}$  为 6.59 h; 新橙皮苷  $AUC_{0-\infty}$  为 389.44 ng/(mL·h)、 $C_{\max}$

为 440.67 ng/mL,  $t_{1/2}$  为 1.17 h; 结果表明芸香柚皮苷在体内快速吸收后快速代谢成柚皮素和柚皮素葡萄糖醛酸苷<sup>[34]</sup>,甘草苷及橙皮苷在体内被消除所需要的时间较长,其作用持续的时间较长,柚皮苷及新橙皮苷在体内暴露较多,且清除相对较快<sup>[32-33]</sup>。药时曲线中芸香柚皮苷、柚皮苷、橙皮苷、新橙皮苷出现 3 峰现象,可能是由于肝肠循环或多部位吸收等因素所导致<sup>[32-33]</sup>。揭示上述成分可能是温胆汤发挥药理作用的药效物质基础。

上述研究结果表明,网络药理学预测的结果与现有文献结果较为接近,说明该方法具有一定的科学性和可靠性,同时,结合 PK-PD 关联分析发现上述化学成分在体内有良好的暴露水平,为进一步阐述温胆汤的作用机制提供参考。揭示温胆汤活性成分可作用于多个关键靶点,从而干预多个通路,起到改善或治疗疾病的作用。

### 3 Q-Marker 预测分析

#### 3.1 与功效相关

半夏主要有效成分是生物碱类(腺苷等)及氨基酸类,具有镇咳祛痰、抗氧化等药理作用<sup>[35]</sup>;竹茹的有效成分是竹茹多糖,具有调节肠道菌群的作用<sup>[36]</sup>;枳壳的主要有效成分是黄酮类、香豆素类、生物碱类、挥发油类成分,具有调节胃肠道、调血脂、抗氧化、抗抑郁等作用<sup>[37]</sup>。陈皮的主要有效成分是黄酮类、挥发油类等,具有促消化、抗氧化、祛痰和神经保护等多种药理作用<sup>[38]</sup>;生姜的有效成分主要有挥发油类,具有止吐、抗炎镇痛、抗氧化等药理作用<sup>[39]</sup>;甘草的有效成分主要有黄酮类、三萜类,具有抗肿瘤、抗动脉粥样硬化、神经保护等药理作用<sup>[40]</sup>;上述药理作用与温胆汤中抗抑郁、抗精神分裂、抗氧化、抗炎等药理作用相一致<sup>[7,41]</sup>。上述成分是温胆汤发挥主要物质基础,可为温胆汤 Q-Marker 选择提供依据。

#### 3.2 化学成分特有性及可测性

化学成分可测性作为 Q-Marker 预测分析的基本条件之一。化学成分可测性的 Q-Marker 参考依据大多是利用超高效液相、指纹图谱,液质联用等方法对药材进行定性、定量分析获得的<sup>[42]</sup>。郝鹏飞等<sup>[43]</sup>采用高效液相-质谱测定半夏中 6 个核苷类(尿嘧啶、胞苷等)和 4 个有机酸类(酒石酸等)含量;张勇等<sup>[44]</sup>采用 HPLC 测定了半夏中尿嘧啶、鸟苷等 8 种核苷类成分的含量;周冰倩等<sup>[45]</sup>采用 HPLC 定性鉴别出竹茹中含有尿苷、鸟苷、腺苷、对香豆酸、

对羟基苯甲酸；陈慧轩等<sup>[46]</sup>采用 UPLC-MS/MS 测定了枳壳中 14 种黄酮类成分的含量，其中含有柚皮苷、新橙皮苷、橙皮苷；田芳等<sup>[47]</sup>采用 HPLC 测定了枳壳中 6 种黄酮苷类成分含量，包括芸香柚皮苷、柚皮苷、新橙皮苷、橙皮苷；王文昌等<sup>[48]</sup>采用超高效液相测定了陈皮中橙皮苷、芸香柚皮苷、柚皮苷、新橙皮苷的含量；宁雪等<sup>[49]</sup>采用 HPLC 测定出甘草中甘草苷及甘草酸的含量；万长江等<sup>[50]</sup>采用 HPLC 测定了生姜中 6-姜酚、8-姜酚、10-姜酚、6-姜烯酚的含量。《中国药典》2020 年版中枳壳的质量控制指标为柚皮苷及新橙皮苷，陈皮的质量控制指标为橙皮苷，甘草的质量控制指标为甘草苷及甘草酸，生姜的质量控制指标 6-姜辣素、8-姜酚及 10-姜酚。综上所述，上述成分均满足 Q-Marker 可测性的要求，可作为候选 Q-Marker。

### 3.3 质量传递及溯源

温胆汤中半夏为君药，其主要化学成分为生物碱类成分及氨基酸类成分，生物碱类成分含量相对较低<sup>[43,51]</sup>，氨基酸类成分受热易分解<sup>[52]</sup>，不宜作为检测指标；竹茹为臣药，主要化学成分为多糖类成分<sup>[41]</sup>，不适用于 HPLC-UV 检测；佐药枳壳、陈皮为临床上行气化痰的常用药对<sup>[53]</sup>，《中国药典》2020 年版一部中同含陈皮、枳壳的中成药有四正丸等 6 个品种，该 6 味品种大多采用橙皮苷、柚皮苷作为质量控制指标，且陈皮、枳壳在温胆汤全方占比与君药持平或略高，二者质量控制成分含量亦较高；使药中甘草中甘草酸含量受热不稳定<sup>[54]</sup>，生姜中主要含有挥发性成分，煎煮后挥发性成分含量降低<sup>[55]</sup>，不宜作为含量测定指标。

综上，本研究选择柚皮苷和橙皮苷作为含量测定指标进行量值传递研究，结果显示在饮片-基准样品中均可稳定传递；本研究建立了温胆汤基准样品的指纹图谱方法，并对其进行了峰归属，其中柚皮苷、新橙皮苷归属于枳壳，芸香柚皮苷及橙皮苷归属于陈皮，甘草苷及甘草酸归属于甘草，满足 Q-Marker 质量传递及溯源的要求。上述研究结果表明，基于中药 Q-Marker 概念中成分特有性、可测性、质量传递及溯源原则分析，判断甘草苷、芸香柚皮苷、柚皮苷、橙皮苷、新橙皮苷、甘草酸是温胆汤潜在的 Q-Marker。

## 4 讨论

### 4.1 基准样品制备工艺咬咀工艺确定

温胆汤在煎煮之前需要进行咬咀，参照焦其树

等<sup>[56]</sup>对经典名方粒度的考证和研究结果，最终确定温胆汤中咬咀为粉碎，过 4~10 目筛的粗颗粒。

### 4.2 基准样品检测波长的选择

本实验在优化指纹图谱色谱条件时，考察了不同检测波长、不同柱温（25、30、35℃）、不同体积流量（0.8、1.0、1.2 mL/min）对色谱峰的影响，确定温胆汤指纹图谱的检测波长为 238 nm，柱温 25℃，体积流量为 1.0 mL/min。参照《中国药典》2020 年版陈皮、枳壳的含量测定方法，经多次优化选定流动相体系为乙腈-0.05%磷酸水溶液，洗脱程序为乙腈-0.05%磷酸水溶液（18：82）等度洗脱，体积流量为 1.0 mL/min。此检测方法下各待测成分峰形较好，分离效果好，重现性好，应用于温胆汤基准样品检测的可行性高。

### 4.3 Q-Marker 及网络药理学分析

本研究结合指纹图谱及网络药理学分析，表明温胆汤通过多成分、多靶点、多途径发挥药理作用，可能通过柚皮苷、橙皮苷等 6 个有效成分，作用于 HRAS、ABCC1、ADORA1 等靶点调控鞘脂代谢通路发挥治疗精神系统疾病及心血管系统疾病的作用，结合 PK-PD 关联分析发现上述化学成分在体内有良好的暴露水平，且橙皮苷、甘草苷持续时间较长。基于中药 Q-Marker 概念中有效性、成分特有性及可测性、质量传递及溯源原则分析，初步判定甘草苷、芸香柚皮苷、柚皮苷、橙皮苷、新橙皮苷、甘草酸是温胆汤潜在的 Q-Marker，但网络药理学仍存在一定的局限性，后续仍需要通过在动物及细胞水平上进行具体的药代学、药效学及安全性的研究进行验证。

### 4.4 饮片与基准样品的指标成分转移率的分析

对温胆汤基准样品到饮片有效成分的含量进行分析，柚皮苷质量分数的平均值为（1.29±0.23）%，均值的±30%范围为 0.90%~1.68%；橙皮苷质量分数的平均值为（0.71±0.09）%，均值的±30%范围为 0.50%~0.93%。对温胆汤基准样品到饮片有效成分的转移率进行分析，柚皮苷饮片到基准样品的转移率均值为（19.43±2.22）%，均值的±30%范围为 13.60%~25.25%；橙皮苷转移率的均值为（7.62±1.28）%，均值的±30%范围为 5.33%~9.90%。根据《按古代经典名方目录管理的中药复方制剂药学研究技术指导原则》规定，饮片到基准样品的转移率波动范围在均值的 70%~130%，本实验中 16 批温胆汤基准样品转移率均在范围内，表明基准样品

制备工艺可以实现指标成分的稳定传递。

## 5 结论

经典名方是中医药临床经验实践的结晶,对经典名方基准样品质量标准和量值传递规律进行深入研究,有利于中药复方制剂的现代化开发与临床应用<sup>[3,57]</sup>。本研究基于大量文献检索考证,结合经典名方研究技术指导原则,以指纹图谱、指标成分含量等作为温胆汤基准样品关键质量属性的评价指标,结合 16 批次温胆汤基准样品,将温胆汤基准样品质量标准暂定为本品为黄色固体粉末,易吸潮,有微弱的香甜气味;16 批基准样品中指标成分柚皮苷质量分数为 0.90%~1.68%,橙皮苷质量分数为 0.50%~0.93%;全方共标定 14 个共有峰,并指出 6 个色谱峰,16 批基准样品的指纹图谱与对照图谱相似度>0.90;网络药理学结果表明温胆汤通过多成分、多靶点、多途径协同作用发挥药效,结合指纹图谱及 Q-Marker“五原则”理论,初步判定甘草苷、芸香柚皮苷、柚皮苷、橙皮苷、新橙皮苷、甘草酸是温胆汤潜在的 Q-Marker。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] 杨莎莎,林夏,黄友,等.经典名方关键质量属性及影响因素分析[J].中草药,2023,54(4):1274-1284.
- [2] 高喜梅,贾萌,赵晓莉,等.经典名方传统制法向现代生产工艺转化关键问题探索[J].南京中医药大学学报,2019,35(5):601-605.
- [3] 王奕博,黄平情,杜媛媛,等.基于第一批经典名方的分析与思考[J].中国中药杂志,2019,44(11):2191-2196.
- [4] 孙思邈.备急千金要方[M].北京:人民卫生出版社,1982:297.
- [5] 范闽香,李辉,韩英.中药治疗精神分裂症 64 例疗效观察[J].中国误诊学杂志,2005,5(6):1090-1091.
- [6] 高源,朱金华,张媛,等.温胆汤对精神分裂症模型大鼠海马组织 BDNF、CaMKII 表达的影响[J].中药药理与临床,2021,37(4):8-12.
- [7] 文誉坤,田苗,陈春妹,等.温胆汤治疗抑郁症临床及实验研究进展[J].辽宁中医药大学学报,2022,24(9):114-118.
- [8] 汪湃,冯世兵,刘宏伟,等.温针灸联合黄连温胆汤治疗慢性浅表性胃炎的疗效[J].世界中医药,2020,15(14):2155-2158.
- [9] 石凤娟.温胆汤加减治疗围绝经期综合征 48 例临床研究[J].亚太传统医药,2015,11(12):113-114.
- [10] 李欣荣.温胆汤在儿科的应用举隅[J].中医研究,1994,7(3):32-33.
- [11] 张彦,马建梅,程风雷,等.温胆汤治疗慢性咽炎 80 例[J].中国实验方剂学杂志,2010,16(9):200-201.
- [12] 刘昌孝,陈士林,肖小河,等.中药质量标志物(Q-Marker):中药产品质量控制的新概念[J].中草药,2016,47(9):1443-1457.
- [13] 徐瑞杰,薛蓉,梅茜,等.基于指纹图谱和网络药理学的枳实薤白桂枝汤质量标志物预测[J].中草药,2022,53(2):372-381.
- [14] 帅丽霞,陈旺,袁袁,等.基于指纹图谱和网络药理学对经典名方二冬汤质量标志物(Q-Marker)预测分析[J].中草药,2022,53(18):5682-5691.
- [15] 牛明,张斯琴,张博,等.《网络药理学评价方法指南》解读[J].中草药,2021,52(14):4119-4129.
- [16] 邱光远,高文艳.温胆汤类方的应用现状[J].中国处方药,2021,19(5):15-17.
- [17] Narayan S, Thomas E A. Sphingolipid abnormalities in psychiatric disorders: A missing link in pathology? [J]. *Front Biosci*, 2011, 16(5): 1797-1810.
- [18] 孔维星,李功迎.神经酰胺与抑郁症的相关性研究进展[J].四川精神卫生,2019,32(1):74-77.
- [19] 王一帆.温胆汤加减方治疗痰热证失眠的临床研究[D].北京:北京中医药大学,2021.
- [20] 高耀,王鹏,许腾,等.逍遥散抗抑郁代谢特征综合分析及其调节能量代谢和神经递质机制研究[J].中草药,2021,52(5):1360-1368.
- [21] 赵鑫鑫,周翠红,董海龙,等.艾司氯胺酮对慢性可变应激小鼠抑郁样行为及前额叶皮质鞘脂水平的影响[J].空军军医大学学报,2023,44(4):294-300.
- [22] Bergland A K, Proitsi P, Kirsebom B E, et al. Exploration of plasma lipids in mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease [J]. *J Alzheimers Dis*, 2020, 77(3): 1117-1127.
- [23] Zhang L N, Jiang Y, Deng S Y, et al. S100B/RAGE/Ceramide signaling pathway is involved in sepsis-associated encephalopathy [J]. *Life Sci*, 2021, 277: 119490.
- [24] 李睿,曾端,和申,等.HRAS 基因单核苷酸多态性与精神分裂症及非典型抗精神病药物疗效的关联研究[J].上海交通大学学报:医学版,2021,41(12):1612-1617.
- [25] 徐义勇,黄四碧,田真真,等.温胆汤对精神分裂症模型大鼠学习记忆及 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的影响[J].中药材,2022,45(10):2466-2470.
- [26] Hailemariam T K, Huan C M, Liu J, et al. Sphingomyelin synthase 2 deficiency attenuates NFkappaB activation [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008, 28(8): 1519-1526.
- [27] 赵冬梅,耿旭景,谭丽,等.多囊卵巢综合征个体化调整内分泌治疗疗效观察[J].郑州大学学报:医学版,2018,53(4):466-469.
- [28] 张媛媛.长链非编码 RNA MIRLET7BHG 在不同类型

- PCOS 患者中的表达及相关性研究 [D]. 大理: 大理大学, 2022.
- [29] 王洋. 补肾活血利湿化浊法治疗 CKD4-5 期伴钙磷代谢紊乱非透析患者的临床疗效观察 [D]. 天津: 天津中医药大学, 2022.
- [30] 马文静, 张维利, 刘素梅, 等. 加味温胆汤对痰湿蕴肺型慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者炎症细胞因子表达及 BODE 指数的影响 [J]. 中医药信息, 2022, 39(9): 53-57.
- [31] 王素青, 刘小聪, 唐雨萌, 等. CYP1B1 对肥胖小鼠脂肪组织血管新生因子影响 [J]. 中国公共卫生, 2013, 29(2): 225-227.
- [32] 马蕾, 时海燕, 蔡梅超, 等. 经典名方温胆汤入血成分的 UPLC-QE-Orbitrap-MS 技术分析鉴定 [J]. 时珍国医国药, 2022, 33(5): 1090-1097.
- [33] 张奎斌. 温胆汤成分分析与药代动力学研究 [D]. 天津: 天津中医药大学, 2022.
- [34] Bai Y, Peng W, Yang C P, *et al.* Pharmacokinetics and metabolism of naringin and active metabolite naringenin in rats, dogs, humans, and the differences between species [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 364.
- [35] 王依明, 王秋红. 半夏的化学成分、药理作用及毒性研究进展 [J]. 中国药房, 2020, 31(21): 2676-2682.
- [36] 黄菊青, 林斌, 徐庆贤, 等. 竹茹多糖体外调节肠道菌群的作用研究 [J]. 营养学报, 2019, 41(1): 45-52.
- [37] 王慧, 钟国跃, 张寿文, 等. 枳壳化学成分、药理作用的研究进展及其质量标志物的预测分析 [J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(9): 184-192.
- [38] 徐健, 曾万祥, 王晓东, 等. 陈皮的化学成分与药理学作用研究进展 [J]. 中国野生植物资源, 2022, 41(10): 72-76.
- [39] 刘怡妙, 凌悦, 徐旭, 等. 生姜的研究进展及其质量标志物的预测分析 [J]. 中草药, 2022, 53(9): 2912-2928.
- [40] 李娜, 张晨, 钟赣生, 等. 不同品种甘草化学成分、药理作用的研究进展及质量标志物(Q-Marker)预测分析 [J]. 中草药, 2021, 52(24): 7680-7692.
- [41] 杨思雨, 詹梁, 袁满, 等. 经典名方温胆汤的研究进展 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2021, 23(7): 2361-2371.
- [42] 李早慧, 都晓伟. 滇重楼药材的研究进展及其质量标志物 (Q-Marker) 预测分析 [J]. 中草药, 2023, 54(9): 3032-3048.
- [43] 郝鹏飞, 吴琼, 张超云, 等. 超高效液相-质谱联用测定不同产地半夏中 10 种成分含量及质控指标筛选 [J]. 中国医院药学杂志, 2021, 41(1): 46-51.
- [44] 张勇, 李传峰, 高桂花, 等. 半夏野生品和栽培品中 8 种核苷类成分的含量测定方法建立及差异分析 [J]. 中国药房, 2021, 32(13): 1583-1588.
- [45] 周冰倩, 高喜梅, 杨颖, 等. 不同来源竹茹药材 HPLC 指纹图谱和化学计量学分析 [J]. 中草药, 2022, 53(3): 853-857.
- [46] 陈慧轩, 李翔, 杨健, 等. 4 种来源枳壳中 14 种黄酮类成分的 UPLC-MS/MS 同时含量测定及化学计量学分析 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2023, 25(2): 519-526.
- [47] 田芳, 何小芳, 谭梓君, 等. 枳壳 HPLC 特征图谱及 6 个黄酮苷类成分含量测定 [J]. 药物分析杂志, 2020, 40(6): 1090-1096.
- [48] 王文昌, 徐猛, 赵益菲, 等. 超高效液相色谱法快速测定陈皮及其提取物中 4 种黄酮类化合物的含量 [J]. 理化检验: 化学分册, 2022, 58(2): 235-237.
- [49] 宁雪, 杨振泳, 王凤文, 等. HPLC 同时测定甘草及其炮制品中 7 种成分的含量 [J]. 中药材, 2020, 43(9): 2146-2150.
- [50] 万长江, 魏光强, 万长春. 基于 HPLC 法的生姜酚类成分分析及含量检测 [J]. 中国调味品, 2021, 46(12): 141-143.
- [51] 王翠翠, 毕启瑞, 张建青, 等. 一测多评法定量分析半夏及其混伪品中的 4 种核苷类成分 [J]. 中草药, 2022, 53(19): 6180-6186.
- [52] 刘鹏飞, 范蓓, 刘湘丹, 等. 铁皮石斛枫斗加工前后差异成分比较 [J]. 核农学报, 2022, 36(12): 2412-2418.
- [53] 佟常青, 孙天石, 周芹, 等. 基于 16S rRNA 测序分析陈皮-枳壳对创伤后应激障碍大鼠肠道菌群的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(8): 4740-4744.
- [54] 季宏与, 苟鑫宇, 宋小雪, 等. 不同煎煮方法对半夏泻心汤质量的影响 [J]. 中国药师, 2021, 24(1): 159-163.
- [55] 张钰明, 杜守颖, 白洁, 等. 经典名方真武汤的物质基准量值传递分析 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46(4): 820-829.
- [56] 焦其树, 郝丽霞, 吴治丽, 等. 经典名方中煮散和散剂粒度探讨 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(1): 1-6.
- [57] 樊启猛, 贺鹏, 李海英, 等. 经典名方物质基准研制的关键技术分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(15): 202-209.

[责任编辑 郑礼胜]